

Jahrgang 25

Nummer 6/2003

Neuere Antiepileptika (UP. Masche, N. Urscheler)..... 21

Neuere Antiepileptika sind nicht wirksamer als die bisherigen Substanzen, scheinen aber zum Teil verträglicher zu sein. Sie bieten sich einstweilen vor allem zur Kombinationsbehandlung an, wenn jemand trotz einer adäquaten Monotherapie mit einem der Standardmedikamente wie Carbamazepin und Valproinsäure weiterhin unter Anfällen leidet.

## Übersicht

### Neuere Antiepileptika

UP. Masche und N. Urscheler

Manuskript durchgesehen von G. Krämer, Ph. Maire und H.G. Wieser

Epilepsien betreffen ungefähr 1% der Bevölkerung und gehören zu den häufigsten neurologischen Krankheiten. Nach dem klinischen Bild erfolgt die Klassifizierung in fokale und generalisierte Epilepsien. Bei *fokalen* Epilepsien sind primär nur Teile einer Hemisphäre betroffen; sie werden unterteilt in einfach-fokale (ohne Bewusstseinsstörung), komplex-fokale (mit Bewusstseinsstörung) und solche, aus denen sich sekundär generalisierte Anfälle entwickeln. *Primär generalisierte* Epilepsien gehen von beiden Hemisphären aus und zeigen bilaterale Symptome. Viele Menschen mit einer Epilepsie haben verschiedene Anfallstypen, und kein Anfallstyp ist spezifisch für eine Epilepsieform. Zur Diagnose einer Epilepsie werden mindestens zwei gesicherte, unprovokierte Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden gefordert.

Knapp drei Viertel der Epilepsiekranken können mit einer *Monotherapie* behandelt werden. Die übrigen – meistens handelt es sich um Personen mit fokalen Anfällen – werden trotz lege artis durchgeführter Monotherapie nicht anfallsfrei (therapie-refraktäre Epilepsie); bei ihnen sollte man nach Überprüfung der Compliance das Medikament wechseln oder zusätzliche Antiepileptika einsetzen («Add-on»-Therapie). In den letzten zehn Jahren sind mehrere neue Antiepileptika eingeführt worden, die vor allem bei fokalen Anfällen (ohne oder mit sekundärer Generalisierung) in Kombination mit herkömmlichen Antiepileptika untersucht worden sind. 30 bis 50% der therapie-refraktären Fälle sprechen auf eine solche Kombination an (definiert als mindestens 50%ige Abnahme der Anfallsfrequenz), 5 bis 15% werden sogar anfallsfrei.

Bei vielen Antiepileptika ist der *Wirkmechanismus* nicht exakt geklärt. Folgende Faktoren können eine antiepileptische Wirkung vermitteln und sind bei den verschiedenen Mitteln in unterschiedlichem Mass beteiligt: (1) Verstärkung der Aktivität des hemmenden Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA); (2) Abschwächung der Wirkung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat; (3) Blockade von spannungsabhängigen Natrium- oder von Kalziumkanälen.

*Unerwünschte Wirkungen*, die bei allen Antiepileptika vorkommen, sind vor allem *zentralnervöse* Probleme wie Sedation, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerzen, Sehstörungen (Doppelbilder u.a.) und Tremor sowie *gastrointestinale* Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Stuhlunregelmässigkeiten. Bei mehreren Mitteln sind auch Verwirrtheit, Irritabilität, Aggressionen, Depressionen und Psychosen beobachtet worden.

Tabelle 1: Neuere Antiepileptika: pharmakokinetische Daten

| Medikament           | Plasma-spitzen-spiegel nach | Biover-fügbarkeit | Elimination         | Plasma-halb-wertszeit |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>Felbamat</b>      | 1 - 4 h                     | 90%               | hepatisch und renal | 16 - 23 h             |
| <b>Gabapentin</b>    | 2 - 3 h                     | ≤60%              | renal               | 5 - 7 h               |
| <b>Lamotrigin</b>    | 1 - 3 h                     | 98%               | hepatisch           | 25 h                  |
| <b>Levetiracetam</b> | 1 h                         | 100%              | mehrheitlich renal  | 7 - 8 h               |
| <b>Oxcarbazepin</b>  | 4 - 6 h*                    | 95%               | hepatisch           | 9 h*                  |
| <b>Tiagabin</b>      | 1 h                         | 90%               | renal               | 7 - 9 h               |
| <b>Topiramate</b>    | 2 - 4 h                     | 80%               | mehrheitlich renal  | 19 - 23 h             |
| <b>Vigabatrin</b>    | 1 - 3 h                     | 90%               | renal               | 5 - 7 h               |

\* Aktiver Metabolit

Tabelle 2: Neuere Antiepileptika: Dosierung, Preis

| Medikament           | Anfangsdosis (Erwachsene),<br>Einnahmefrequenz | Erhaltungsdosis (Erwachsene),<br>Einnahmefrequenz | Preis pro Monat in CHF<br>(Erhaltungsdosis) |
|----------------------|--|---|---|
| <b>Felbamat</b>      | 600 bis 1200 mg/Tag,<br>2- oder 3mal           | 2400 bis 3600 mg/Tag,<br>3- oder 4mal             | 438.80 bis 658.20                           |
| <b>Gabapentin</b>    | 300 mg/Tag,<br>1- bis 3mal                     | 900 bis 2400 mg/Tag,<br>3mal                      | 108.35 bis 231.55                           |
| <b>Lamotrigin</b>    | 25 bis 50 mg/Tag,<br>1mal                      | 100 bis 400 mg/Tag,<br>1- oder 2mal               | 84.35 bis 309.55                            |
| <b>Levetiracetam</b> | 1000 mg/Tag,<br>2mal                           | 3000 mg/Tag,<br>2mal                              | 139.90 bis 400.40                           |
| <b>Oxcarbazepin</b>  | 300 bis 600 mg/Tag,<br>2mal                    | 900 bis 2400 mg/Tag,<br>2mal                      | 78.65 bis 192.35                            |
| <b>Tiagabin</b>      | 7,5 bis 15 mg/Tag,<br>3mal                     | 15 bis 30 mg/Tag,<br>3mal                         | 102.25 bis 204.50                           |
| <b>Topiramat</b>     | 25 bis 50 mg/Tag,<br>1mal                      | 200 bis 400 mg/Tag,<br>2mal                       | 319.85 bis 639.70                           |
| <b>Vigabatrin</b>    | 1000 mg/Tag,<br>1- oder 2mal                   | 2000 bis 3000 mg/Tag,<br>1- oder 2mal             | 170.10 bis 255.15                           |

\* Aktiver Metabolit

Fast alle neueren Antiepileptika sind auch bei *Kindern* geprüft worden. Zur Anwendung während der *Schwangerschaft* gibt es noch keine verlässlichen Daten. Zum Teil wurden im Tierversuch teratogene Effekte beobachtet. Es gelten daher dieselben Grundsätze wie bei herkömmlichen Antiepileptika. Beim *Stillen* ist mit den neueren Antiepileptika ebenfalls Vorsicht geboten, umso mehr als sie mehrheitlich keine starke Plasmaproteinbindung haben und leicht in die Muttermilch gelangen. Bei neueren Antiepileptika liegt keine eindeutige Beziehung zwischen Wirkung und Plasmakonzentrationen vor, so dass *keine routinemässigen Plasmaspiegel-Messungen* empfohlen werden.

Im Folgenden werden die neueren Antiepileptika in ihren spezifischen Eigenschaften einzeln beschrieben. In Tabelle 1 finden sich zusätzliche Angaben zur Pharmakokinetik. Tabelle 2 vermittelt Angaben zur Dosierung und zu den Preisen. Über die zu erwartenden pharmakokinetischen Interaktionen, wenn neuere Antiepileptika mit den wichtigsten herkömmlichen Mitteln kombiniert werden, informiert Tabelle 3. Vier Substanzen sind in dieser Zeitschrift schon einmal vorgestellt worden: Gabapentin (Neurontin®), Lamotrigin (Lamictal®) und Vigabatrin (Sabril®)<sup>1</sup> sowie Oxcarbazepin (Trileptal®).<sup>2</sup> Auf mögliche Indikationen neben der Epilepsiebehandlung – zum Beispiel Therapie von Schmerzen oder bipolaren Affektstörungen – wird nicht eingegangen.

### Felbamat

Felbamat (Taloxa®) ist sowohl bei der *Kombinations-* als auch bei der *Monotherapie* von fokalen Epilepsien wirksamer als Placebo.<sup>3</sup> Aussagekräftige Vergleiche mit anderen Antiepileptika liegen nicht vor.

Felbamat wird zur einen Hälfte in der Leber metabolisiert, wobei zum Teil das Zytochrom-P<sub>450</sub>-System (CYP3A4 und CYP2E1) beteiligt ist; die andere Hälfte wird unverändert renal

ausgeschieden. Felbamat ist ein *Induktor* von CYP3A4 sowie ein *Hemmer* von CYP2C19 und der  $\beta$ -Oxidation.<sup>4</sup>

Felbamat kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; am gefürchtetsten sind *aplastische Anämie* und *Leberversagen*.<sup>5</sup> Deswegen wird die Indikationsstellung für Felbamat sehr streng gehandhabt. In der Schweiz ist das Mittel lediglich noch bei therapierefraktärem Lennox-Gastaut-Syndrom, einer seltenen Epilepsieform des Kindesalters, zugelassen.

### Gabapentin

Gabapentin (Neurontin®) eignet sich zur Behandlung von fokalen Epilepsien. In einer Metaanalyse ergab sich für Gabapentin bei der *Kombinationstherapie* eine dosisabhängige Ansprechrate von 14,4 bis 28,5%; mit Placebo waren es 9,9%.<sup>6</sup> Bei der *Monotherapie* zeigte sich Gabapentin als gleich wirksam wie Lamotrigin<sup>7</sup> und etwas weniger wirksam als Carbamazepin.<sup>8</sup>

Weil die Resorption im Dünndarm über einen sättigbaren Aminosäuretransporter stattfindet, nimmt die biologische Verfügbarkeit mit steigender Dosis ab. Gabapentin wird unverändert renal eliminiert und hat keinen Einfluss auf Leberenzyme. Ausser mit Antazida, welche die Resorption von Gabapentin leicht vermindern, sind keine Interaktionen bekannt. Als Nebenwirkungen sind Ödeme und Gewichtszunahme zu nennen; auch Hautausschläge sind beschrieben, jedoch nicht wie bei anderen Antiepileptika in Form lebensbedrohlicher Reaktionen.<sup>5</sup>

### Lamotrigin

Lamotrigin (Lamictal®) zeichnet sich durch ein breites antiepileptisches Spektrum aus. Die Wirkung von Lamotrigin bei der *Kombinationstherapie* von fokalen Epilepsien ist in mehreren placebokontrollierten Doppelblindstudien dokumentiert worden.<sup>9</sup> Auch die *Monotherapie* mit Lamotrigin wurde untersucht: dabei zeigte sich das Mittel als ebenso wirksam wie Carbamazepin (Tegretol® u.a.).<sup>10,11</sup>

Tabelle 3: Pharmakokinetische Interaktionen zwischen neueren und herkömmlichen Antiepileptika

|   | Carbamazepin (CBZ)                               | Phenytoin (PHE)            | Valproinsäure (VPA) |
|---|--|----------------------------|---------------------|
| <b>Felbammat (FBM)</b>                              | CBZ → FBM↓↓<br>FBM → CBZ↓<br>(Epoxidmetabolit↑↑) | PHE → FBM↓↓<br>FBM → PHE↑↑ | FBM → VPA↑↑         |
| <b>Gabapentin</b>                                   | -  | -                          | -                   |
| <b>Lamotrigin (LTG)</b>                             | CBZ → LTG↓↓                                      | PHE → LTG↓↓                | VPA → LTG↑↑         |
| <b>Levetiracetam</b>                                | -  | -                          | -                   |
| <b>Oxcarbazepin</b><br>(OXC bzw. aktiver Metabolit) | CBZ → OXC↓↓<br>OXC → CBZ↓                        | PHE → OXC↓↓<br>OXC → PHE↑  | -                   |
| <b>Tiagabin (TGB)</b>                               | CBZ → TGB↓↓                                      | PHE → TGB↓↓                | -                   |
| <b>Topirammat (TOP)</b>                             | CBZ → TOP↓↓                                      | PHE → TOP↓↓<br>TOP → PHE↑  | -                   |
| <b>Vigabatrin (VIG)</b>                             | -  | VIG → PHE↓                 | -                   |

*Senkrechter Einfachpfeil:* Interaktion beschrieben, Bedeutung aber wahrscheinlich gering

*Senkrechter Doppelpfeil:* Relevante Interaktion, die eine Dosisanpassung erfordert

Lamotrigin wird in der Leber zu 90% an Glukuronsäure gekoppelt. Es ist ein schwacher Induktor der UDP-Glukuronosyltransferase, was eine leichte Induktion des eigenen Metabolismus bedeuten kann. Wichtig ist, dass der Abbau von Lamotrigin durch Valproinsäure (Convulex® u.a.) gehemmt wird und die Lamotrigin-Dosis in dieser Kombination halbiert werden sollte.<sup>4</sup>

Lamotrigin verursacht häufig einen makulo-papulösen oder erythematösen *Hautausschlag*. In seltenen Fällen kann sich eine schwere Hautreaktion wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse oder Angioödem entwickeln. Auch andere Formen von *Überempfindlichkeitsreaktionen*, verbunden mit Fieber, Lymphknotenvergrößerung, Leberschäden oder Multiorganversagen, sind vorgekommen. Das Risiko ist dosisabhängig und deshalb erhöht bei zu rascher Dosissteigerung, bei einer Zweiertherapie von Lamotrigin mit Valproinsäure und bei Kindern. Lamotrigin bindet sich an melaninhaltiges Gewebe wie zum Beispiel die Iris; inwieweit dies bei einer längerfristigen Behandlung Bedeutung hat, ist noch nicht klar.<sup>5</sup>

### Levetiracetam

Levetiracetam (Keppra®) wird bislang zur *Kombinationstherapie* von fokalen Epilepsien verwendet. Die Ansprechrate liegt dabei 15 bis 30% höher als bei Placebo;<sup>12</sup> die *Monotherapie* ist noch kaum untersucht. Levetiracetam ist das einzige der neueren Antiepileptika, das mangels Daten bei Kindern nicht verwendet werden soll.

Levetiracetam wird zu zwei Dritteln unverändert renal ausgeschieden. Der Rest wird – in verschiedenen Geweben – durch Esterasen hydrolysiert. Auf das Zytochrom-P<sub>450</sub>-System oder andere Leberenzyme hat es keinen Einfluss, so dass keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten sind.

Spezifische Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, waren Verhaltensänderungen wie Irritabilität, Agitiertheit, Apathie, Angst und Depression sowie eine Abnahme der Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl.<sup>13,14</sup>

### Oxcarbazepin

Oxcarbazepin (Trileptal®), ein Keto-Derivat von Carbamazepin, kann in der *Kombinations-* und in der *Monotherapie* bei fokalen und generalisierten Anfällen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit ist ähnlich wie die von Carbamazepin, Phenytoin (Epanutin® u.a.) oder Valproinsäure.<sup>15</sup>

Oxcarbazepin wird in der Leber zum Monohydroxy-Derivat reduziert. Dieser aktive Metabolit, der grossenteils glukuronidiert wird, hat eine längere Halbwertszeit als Oxcarbazepin und ist für die antiepileptische Wirkung verantwortlich. Oxcarbazepin *hemmt* CYP2C19 und *induziert* schwach CYP3A4/5; insgesamt hat Oxcarbazepin aber einen geringeren Einfluss auf das Zytochrom-P<sub>450</sub>-System als Carbamazepin, und es tritt auch keine Autoinduktion auf.

Hinsichtlich Nebenwirkungsprofil lässt sich Oxcarbazepin mit Carbamazepin vergleichen. Einige unerwünschte Wirkungen treten unter Oxcarbazepin vermutlich seltener auf als bei Carbamazepin, andere wie zum Beispiel die Hyponatriämie dagegen häufiger. Wie Carbamazepin kann Oxcarbazepin zu Hautausschlägen und anderen Überempfindlichkeitsreaktionen führen, wobei in bis 30% der Fälle mit einer Kreuzreaktion zu rechnen ist.

### Tiagabin

Tiagabin (Gabitril®) hemmt die Wiederaufnahme von GABA. Es wird bei der *Kombinationstherapie* von fokalen Epilepsien verwendet, wo man im Vergleich zu Placebo mit einer um 15 bis 20% höheren Ansprechrate rechnen kann.<sup>16</sup> Die *Monotherapie* ist noch kaum geprüft.

Tiagabin wird in der Leber via CYP3A4 abgebaut. Neben den gängigen Antiepileptika-Nebenwirkungen wurden unter Tiagabin Verwirrtheit, Depressionen und Bauchschmerzen beobachtet. Dazu sind mehrere Fälle von nicht-convulsivem Status epilepticus bekannt. Die Verträglichkeit von Tiagabin wird verbessert, wenn es zusammen mit dem Essen eingenommen wird, so dass hohe Spitzenkonzentrationen vermieden werden.<sup>17</sup>

### Topirammat

Topirammat (Topamax®) hat eine ähnliche chemische Struktur wie Fruktose. In der *Kombinationstherapie* bei fokalen Epilepsien ist die Ansprechrate mit Topirammat gemäss einer Metaanalyse signifikant höher als mit Placebo (OR = 3,3);<sup>18</sup> dasselbe zeigte sich in einem Vergleich zwischen Topirammat und Placebo bei primär generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen.<sup>19</sup> Bei der *Monotherapie* scheint Topirammat ebenso wirksam zu sein wie Carbamazepin oder Valproinsäure.<sup>20</sup>

Topirammat wird zu ungefähr 20% in der Leber metabolisiert, wobei die beteiligten Enzyme noch nicht genau identifiziert sind; der Rest wird unverändert renal eliminiert. Wird Topirammat mit anderen, enzyminduzierenden Antiepileptika verabreicht, erhöht sich der metabolisierte Anteil auf 50%, was mit einer Verkürzung der Halbwertszeit verbunden ist. Topirammat *induziert* die β-Oxidation und *hemmt* CYP2C19.<sup>4</sup> Es senkt die

Plasmaspiegel von Ethinylestradiol, wobei der Mechanismus nicht bekannt ist.

Unter Topiramate wurden Gewichtsverlust, Parästhesien, Hyperthermie, Leberschäden und Nephrolithiasis beobachtet. Selten kann sich eine akute Myopie mit einem sekundären Engwinkelglaukom entwickeln; vor allem bei Kindern ist zudem vermindertes Schwitzen und Hyperthermie beobachtet worden. Die Nierensteinbildung hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass Topiramate das Enzym Karboanhydrase schwach hemmt. Die Kombination mit Karboanhydrasehemmern wie Acetazolamid (Diamox® u.a.) sollte deshalb vermieden werden.

### Vigabatrin

Vigabatrin (Sabril®) hemmt die GABA-Transaminase, die den Abbau von GABA katalysiert. Bei der *Kombinationstherapie* lag die Ansprechrate zwischen 24 und 67%, mit einem signifikanten Unterschied gegenüber Placebo.<sup>21</sup> Bei der *Monotherapie* erwies sich Vigabatrin, in einer grossen Doppelblindstudie bei Personen mit fokaler Epilepsie geprüft, als weniger wirksam als Carbamazepin.<sup>22</sup>

Vigabatrin wird unverändert über die Nieren ausgeschieden und scheint nicht mit hepatischen Enzymen zu interferieren. Die biologische Halbwertszeit von Vigabatrin ist wesentlich länger als die pharmakokinetische, da die GABA-Transaminase irreversibel gehemmt wird und es mehrere Tage dauert, bis sie ihre volle Aktivität zurückgewonnen hat.

Die wichtigste Nebenwirkung von Vigabatrin sind *Gesichtsfelddefekte*, die oft asymptomatisch bleiben und etwa 30% der Behandelten betreffen; es ist nicht klar, inwieweit sie reversibel sind. Zur Therapie mit Vigabatrin gehören deshalb *regelmässige augenärztliche Kontrollen*. Wegen der ophthalmologischen Nebenwirkungen gilt Vigabatrin – abgesehen von gewissen kindlichen Epilepsieformen – lediglich als Mittel der ferneren Wahl.

### Schlussfolgerungen

Die neueren Antiepileptika sind mehrheitlich im Rahmen einer «Add-on»-Therapie bei fokaler Epilepsie untersucht worden, womit ihr primäres Einsatzgebiet definiert ist. Zum Teil können sie auch als Monotherapie oder bei primär generalisierten Epilepsien verschrieben werden. Obwohl die neueren Antiepileptika gewisse Verträglichkeitsvorteile versprechen, stellen sie bei der Epilepsiebehandlung keinen Durchbruch dar. Nach wie vor können herkömmliche Antiepileptika wie Carbamazepin und Valproinsäure, mit denen man lange Erfahrungen besitzt und die vergleichsweise preisgünstig sind, als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden. Wenn unter diesen Mitteln weiterhin Anfälle oder schwere Nebenwirkungen auftreten, ist an eines der neueren Antiepileptika zu denken. Primär ein neueres Antiepileptikum zu geben kann in einer individuellen Situation begründet sein, zum Beispiel wenn man spezifischen Nebenwirkungs- oder Interaktionsrisiken ausweichen will.

Zwar haben kaum direkte Vergleiche stattgefunden, doch dürfte die Wirksamkeit der neueren Antiepileptika im Allgemeinen ähnlich einzustufen sein. Trotzdem gibt es Unterschiede: Lamotrigin verursacht relativ wenig kognitive Störungen und Sedation; es ist deshalb eine etablierte Alternativsubstanz. Ga-

bapentin und Levetiracetam haben den Vorteil, dass keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika befürchtet werden müssen; beide werden auch als gut verträgliche Substanzen geschätzt. Bei Felbamate und Vigabatrin sind die möglichen Nebenwirkungen so gravierend, dass sie nur als Reservemittel dienen.

### Literatur

- 1 Beutler M, Gysling E. *pharma-kritik* 1994; 16: 57-60
- 2 Kappeler T. *pharma-kritik* 1995; 17: 53-5
- 3 Palmer KJ, McTavish D. *Drugs* 1993; 45: 1041-65
- 4 Anderson GD. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 554-63
- 5 Holland KD. *Neurol Clin* 2001; 19: 313-45
- 6 Marson AG et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (3); CD001415
- 7 Brodie MJ et al. *Epilepsia* 2002; 43: 993-1000
- 8 Chadwick DW et al. *Neurology* 1998; 51: 1282-8
- 9 Ramaratnam S et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (3); CD001909
- 10 Brodie MJ et al. *Lancet* 1995; 345: 476-9
- 11 Brodie MJ et al. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7
- 12 Chaisewikul R et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (1); CD001901
- 13 <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/Keppra/198600en6.pdf>
- 14 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21035slr019lbl.pdf>
- 15 Glauser TA. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 904-19
- 16 Pereira J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3); CD001908
- 17 Adkins JC, Noble S. *Drugs* 1998; 55: 437-60
- 18 Jette NJ et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3); CD001417
- 19 Biton V et al. *Neurology* 1999; 52: 1330-7
- 20 Privitera MD et al. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75
- 21 Marson AG et al. *Br Med J* 1996; 313: 1169-74
- 22 Chadwick D. *Lancet* 1999; 354: 13-9

---

### Mitarbeiter und Reviewer dieser Nummer:

Dr. G. Krämer, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, CH-8008 Zürich  
Dr. Ph. Maire, Neurologische Station, Kantonsspital, CH-6000 Luzern 16  
Dr. N. Urscheler, Rehaklinik, CH-4310 Rheinfelden  
Prof. Dr. H.-G. Wieser, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

*Diese Nummer wurde am 11. Juli 2003 redaktionell abgeschlossen.*

# pharma-kritik

---

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann,  
Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 25 (2003): 96 Franken / 65.50 Euro  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2003 Infomed Wil. All rights reserved